

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DER EINFLUSS EINES NEUEN ANABOLICUM
AUF DIE EIWEISSZUSAMMENSETZUNG
DES KANINCHENMYOCARDS

Rüdiger E. Hohenbleicher

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

DER EINFLUSS EINES NEUEN ANABOLICUM
AUF DIE EIWEISSZUSAMMENSETZUNG
DES KANINCHENMYOCARDS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rüdiger E. Hohenbleicher
aus Friedberg

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. NOWY
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12.7.1966

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0062

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

EIGENE VERSUCHE

- I. Herausnahme des Herzens
- II. Präparation des Herzens
- III. Chemische Aufarbeitung des Herzmuskels

ERGEBNISSE

- I. Tabellen
- II. Grafische Darstellungen
- III. Besprechung der Ergebnisse
- IV. Statistische Auswertung

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATUR

EINLEITUNG

Der Versuch von BROWN-SEQUARD, der an sich selbst die günstige Wirkung von Tierhodenextrakten auf die Leistungsfähigkeit und die allgemeine Körperverfassung beobachten konnte, zeigte den Weg zu vielen bedeutenden Untersuchungen über die männlichen Sexualhormone (3). Im Jahre 1935 konnte KOCHAKIAN an kastrierten männlichen Hunden zeigen, daß ein aus dem männlichen Urin gewonnener Hodenextrakt zu einer wesentlichen Herabsetzung der Urinstickstoffausscheidung bei gleichzeitiger Zunahme des Körpergewichtes führt. Somit bewies er, daß Androgene nicht nur für die akzessorischen Geschlechtsfunktionen des Mannes verantwortlich sind, sondern den allgemeinen Proteinaufbau und das Wachstum zusätzlich stimulieren (43, 49).

Unter den Androgenen, deren Hauptvertreter das Testosteron ist, hat man nun Verbindungen synthetisch hergestellt, die in der Natur nicht vorkommen. Ein Teil von ihnen ist dadurch gekennzeichnet, daß die virilisierende Wirkung weitgehend hinter ihrem Stoffwechseleffekt, vor allem auf den Eiweißstoffwechsel zurücktritt (sog. anabole Wirkung) (15).

EISENBERG und GORDON erarbeiteten den zur Zeit einfachsten, wenn auch nicht optimalsten (63) Test um die virilisierende Wirkung eines Androgens der eiweißanabolen Wirkung gegenüberstellen zu können. Sie beobachteten nämlich, daß die Atrophie des M. levator ani an kastrierten Ratten durch Gabe von Testosteron behoben werden konnte; sie konnten sogar eine Hypertrophie erzeugen (22, 23). Die Gewichtszunahme des M. levator ani wird dann mit der Gewichtszunahme der Samenblasen verglichen. Mit Hilfe dieser Methode verglichen dann EISENBERG, BARNES und HERSHBERGER verschiedene Androgene miteinander auf ihre androgen-anabole Wirksamkeit (5, 6, 35). Dieser eigentlich myotrophe Effekt wird also zur Untersuchung der allgemein anabolen Wirksamkeit eines Androgens herangezogen. Daraus ist zu ersehen, welche Bedeutung dem myotropen Effekt zukommt.

Diese Bedeutung zeigten besonders KOCHAKIAN und Mitarbeiter (44, 46, 47, 48, 50, 51, 52). Nicht alle Skelettmuskeln aber nehmen gleich an Gewicht zu. So verglichen KOCHAKIAN, HUMM und

BARTLETT am kastrierten Meerschweinchen das Wachstum des M. temporalis mit der Gewichtszunahme von Prostata und Samenblasen und konnten eine eindeutige Gewichtsabnahme des M. temporalis bei Kastration und Zunahme bis zum Normalgewicht bei Testosterongabe feststellen (48). Keine Androgenabhängigkeit wurde bei 29 verschiedenen Skelettmuskeln und dem Herz von Ratten gefunden (52). Meerschweinchen scheinen anders zu reagieren, da bei ihnen die Muskeln des Kopfes, des Halses und des Schultergürtels unter Androgenen an Gewicht zunehmen (50), jedoch erst bei einer höheren Dosis, eine geringe Dosis regt nur das Wachstum der akzessorischen Geschlechtsorgane an (51, 47). Die Beobachtungen am M. temporalis ließen sich also in entsprechender Weise auch an verschiedenen anderen Muskeln des Meerschweinchens bestätigen (46). Es scheint, daß bei verschiedenen Tierarten jeweils verschiedene Muskelgruppen auf Androgene ansprechen, so zeigen Ratten, Meerschweinchen und Stiere verschiedene Muskelgruppen, welche ansprechen (73, 83 a.).

SCHUMANN sah nun schon 1940, daß ebenso wie die Skelettmuskeln auch das Herz auf Kastration antwortet durch Abnahme von Größe und Gewicht. (Auch SZIRMAI konnte dies bestätigen (83a)). Die Behandlung mit Androgenen aber normalisiert wieder Gewicht und Größe des Herzens, sowie die Konzentration von Glykogen, Phosphorkreatin und ATP (76). Eine anabole Wirkung auf das Herz kastrierter Ratten beobachtete auch ASCHKENASY mit 19-nor-17 α -aethyltestosteron (4).

Eine starke Glykogenzunahme konnten auch MEYER und HERSHBERGER am Skelettmuskel zeigen; daneben auch gleichzeitig eine vermehrte Aufnahme von P³². Nach längerer Behandlung und schneller Gewichtszunahme des Muskels sinkt die Aufnahme von P³² und die Konzentration von Glykogen verringert sich. Sie vermuten daher, daß zu Beginn der Testosteronpropionat-Behandlung Glykogen und energiereiche Phosphate vermehrt werden um eine schnelle Proteinsynthese und damit ein Muskelwachstum zu gewährleisten (60).

Auch BICKEL meint, daß die Androgene, indem sie eine Glykogenanreicherung bewirken, die funktionellen Verhältnisse der Skelettmuskulatur, aber auch des Myocards verbessern. (Neben dieser direkten Stoffwechselwirkung nimmt er auch noch einen gefäßerweiternden Effekt an, der sich an den Koronarien günstig auswirken würde) (11).

BUTENANDT, GÜNTHER und TURBA fordern ebenfalls eine Steigerung energiereicher Phosphate, da die Proteinbiosynthese wegen der notwendigen Aminosäurenaktivierung ATP-abhängig ist. Sie fanden nämlich unter Testosteroneinwirkung eine deutliche Steige-

rung der Leucin (C^{14})-Aufnahme in die Samenblasenproteine juveniler Ratten (16). Eine Beschleunigung der Inkorporation von Glycin (C^{14}) in Proteine von Mäuseleberhomogenaten durch Androgene zeigte DIRSCHERL (19). Ähnliche Beobachtungen machte auch KOBLET und RIVA (42).

Sah BUTENANDT keine vermehrte Aufnahme von Aminosäuren in die Bauchmuskulatur (16), so zeigte FRIEDEN, daß 2 mg Testosteronpropionat täglich an ovariectomierten Ratten innerhalb zwei Tagen die Inkorporation von Glycin (C^{14}) in die Muskelproteine des Uterus stimuliert (28). Steigerung der Proteinbildung in der Skelettmuskulatur zeigte MEISSNER mit Hilfe von P^{32} und S^{35} markierten Aminosäuren unter Primobolaneinwirkung (59).

Im Gegensatz dazu fanden NIMNI und BAVETTA unter der Wirkung von Testosteronpropionat keinen vermehrten Einbau von radioaktivmarkiertem Glycin in den Herzmuskeln von kastrierten Ratten. Sie gaben über drei Tage 2,5 mg Testosteronpropionat täglich und fanden nur eine Stimulierung der Sexualorgane und der Perinealmuskulatur (62).

Werden also unter dem Einfluß der Anabolica zunächst energiereiche Phosphate und Glykogen eingelagert, so bewirkt diese örtlich gespeicherte potentielle Energie, daß vermehrt Aminosäuren in die Zelle eindringen und dort rasch in Proteinbindungen übergeführt werden. Die Anabolica erhöhen demnach in der Muskulatur, wie auch in anderen Organen, die Aktivität der für die Proteinbildung notwendigen Fermente, wie GRAB meint (30).

Die Befunde über das Verhalten des Gesamteiweißes im Serum und des Serumalbumins bei Behandlung mit Anabolica widersprechen sich in der Literatur. ALY findet eine Verminderung des zirkulierenden Proteins und glaubt, daß Albuminbausteine zur Synthese von Muskeleiweiß herangezogen werden, so daß die Neubildung von Serumalbumin mit dem Abstrom in die Peripherie nicht Schritt hält (1). Dagegen zeigte HANTSCHMANN an seinem Krankengut eine Steigerung des Gesamteiweißgehaltes im Serum (32). Aber auch HANTSCHMANN nimmt ebenfalls eine Wirkung der Steroidhormone auf die Eiweißsynthese an.

PALECEK zeigte, daß denervierter M. gastrocnemius der Ratte, wenn mit einem Androgen behandelt wurde, nicht so schnell ermüdet, wie ohne Behandlung mit einem anabolen Steroid. (70) An Hunden, die einmal wöchentlich Testosteron erhielten, konnte HETTINGER zeigen, daß in gleicher Weise, wie bei einem Muskeltraining, das Muskelgewicht und der Muskelquerschnitt der Skelettmuskulatur zunahmen. Er schließt daraus, daß es sich bei dem Testosteroneffekt um eine Muskelhypertrophie handelt (36).

Auch SZIRMAI fand histologisch, daß Androgene bestimmte strukturelle Veränderungen anregen oder auslösen; dazu gehört unter anderem die vermehrte Bildung von Muskeleiweißen in besonders empfindlichen Teilen der Skelettmuskulatur (83a).

Histologische Beobachtungen stellten auch WAINMAN und SHIPANNOFF an. Sie untersuchten den M. bulbocavernosus, ischio-cavernosus und M. Levator ani von kastrierten und mit Testosteron behandelten Ratten. Nach Kastration war der Durchmesser der Muskelfasern stark verringert. Die Zellkerne schienen an Zahl zuzunehmen, indem sie durch das Abnehmen des Faserdurchmessers enger zusammenrückten. Wurden die Tiere nach der Kastration mit Testosteron behandelt, so trat dies nicht ein. Gab man nun aber Testosteron normalen, nicht kastrierten Tieren, so nahm der Durchmesser der Faserquerschnitte über das normale hinaus zu und die Fasern schienen sonst in jeder Hinsicht ohne jeden pathologischen Befund (84).

In atrophiierten Skelettmuskeln kastrierter Meerschweinchen sahen SCOW und HAGAN nur eine Normalisierung verschiedener Eiweißfraktionen. Sie beobachteten jedoch keinen vermehrten Aufbau von Actomyosin unter Testosteroneinwirkung (77).

An nicht kastrierten Tieren wiesen BLASIUS, KÄFER und SEITZ durch elektrophoretische Untersuchungen eine Zunahme der kontraktile Elemente im Herzmuskel des Kaninchens unter 19-Norsteroiden nach. BLASIUS zeigte auch eine Vergrößerung des Herzgewichtes (12, 13). KORNER und YOUNG untersuchten verschiedene Eiweißfraktionen von Rattenherzen, die 28-30 Tage lang mit tägl. 0,5 - 1 mg Methylandrostendiol behandelt wurden, und fanden keine Wirkung dieses Androgens auf das Rattenherz (54).

Verschiedene experimentelle Untersuchungen zeigen uns den Weg zur Therapie mit anabolen Steroiden:

DREYFUS, KRUH und SCHAPIRO fanden mit Hilfe radioaktiv markierter Aminosäuren (Glycin, Valin, Phenylalanin), daß die Radioaktivität des Myosins, das als weitgehend inertes Eiweiß anzusehen ist, die Lebensdauer der Myofibrillen widerspiegelt. Bei der hereditären Muskeldystrophie der Maus sahen sie nun initial einen stärkeren Anstieg der Radioaktivität, aber auch einen rascheren Abfall als Ausdruck eines gesteigerten Eiweißumsatzes oder einer verkürzten Lebensdauer der Myofibrillen. Bei der Atrophie nach Denervierung sahen sie am Kaninchen bereits innerhalb von 24 Stunden einen verminderten Einbau von Glycin in Myosin und wasserlösliche Proteine. Bei progressiver Muskeldystrophie des Menschen beobachteten sie eine Abnahme von Sarkoplasma, sowie Verminderung des Myoglobin und der myofibrillären Proteine (21).

Hier können mit Androgenen therapeutische Erfolge erwartet werden. So konnte STUR durch Behandlung mit Deca-Durabolin bei 11 Patienten mit infantiler spinaler Muskelatrophie eine wesentliche Besserung der Muskelkraft und der motorischen Funktion erzielen (82). BEKENY und Mitarbeiter erreichten mit Durabolin in der Hälfte von 24 Fällen eine klinische Besserung und mit Methylandrostendiol bei 30 Patienten mit Dystrophia musculorum progressiva in 5 Fällen eine bedeutende, in 18 Fällen eine mäßige Besserung (7, 8).

KÄSER erzielte bei fünf von 11 Muskeldystrophikern eine günstige Wirkung mit 19-Nor-testosteron-Phenylpropionat, welche aber nach Absetzen der Medikation rasch wieder zurückging (37). Bei einem an dystrophischer Myopathie erkrankten Mäusestamm fanden DOWBEN und Mitarbeiter eine Verlängerung der Überlebenszeit mit Äthyltestosteron. Jedoch konnte das Fortschreiten der Muskeldystrophie nicht verhindert werden (20).

BÜRGER berichtet, daß de TONI, PATEISKY, SCHINKO und HABERLER bei Behandlung der progressiven Muskeldystrophie mit Androgenen, eine Zunahme des Körpergewichtes, der Muskelkraft und eine auffallende Besserung der Motilität fanden. Es wurde dabei eine drastische Herabsetzung der Kreatinurie erreicht (14, 75).

HANTSCHMANN und Mitarbeiter zeigten klinische Erfolge sowohl bei der Erbschen, als auch bei der symptomatischen Muskeldystrophie mit einer hochdosierten und langfristig geführten Therapie mit anabolen Steroiden (33).

RABINOWITZ berichtet vom Versagen eines anabolen Steroids, Oxymetholone, bei Muskeldystrophie von Mäusen. Er konnte bei den behandelten Tieren keine Verlängerung der Überlebenszeit im Verhältnis zu unbehandelten Kontrolltieren finden (71).

YURIEV und Mitarbeiter zeigten nach Kastration von Ratten eine Abnahme der kontraktilen Elemente des Myocards, und BENSON und OLSON wiesen darauf hin, daß auch im insuffizienten Myocard die Bildung der kontraktilen Proteine in quantitativer und qualitativer Hinsicht gestört ist (9, 69). Hier kann vielleicht eine sinnvolle Therapie mit anabolen Steroiden einsetzen.

KÖHLER konnte die durch Kastration an Ratten hervorgerufene Verlängerung der QT-Dauer im EKG durch Sexualhormontherapie beheben. Außerdem in einem Fall von dekompensierter Myodegeneratio cordis eine günstige digitalisparende Wirkung erzielen (53, 72). KIRCHMAYR stellte besonders bei alten Patienten mit sklerotischer Myocardiopathie eine Verkürzung der Kreislaufzeit unter dem Einfluß von Testosteronestern fest (40). Untersuchungen desselben Autors an 105 stationär beobachteten Fällen zeigen, daß nicht nur bei Durchblutungsstörungen, sondern auch bei muskulärer Insuf-

fizienz des Herzens Behandlungserfolge zu erwarten sind (41).

STUHLFAUTH, SEITZ und WOLLER erzielten bei 60 Patienten mit Herzinfarkt eine raschere Wiederherstellung ausgeglichener Kreislaufverhältnisse bei der üblichen Kreislauftherapie mit zusätzlich kombinierten weiblichen und männlichen Sexualhormonen (81). WOLF behandelte 7 Patienten mit mehr oder minder ausgeprägter Myodegeneratio cordis mit einem oral wirksamen Anabolicum. In 3 Fällen trat eine Besserung der Beschwerden ein, die Schwächezustände und die Atembeschwerden bei Anstrengung waren deutlich zurückgegangen (87). Bei einem großen Teil seiner Patienten verzichtete FLIEGEL auf die klassische Herztherapie und gab nur anabole Steroide. Er konnte damit gute Erfolge erzielen. Er macht dafür die Zunahme der arteriellen Durchblutung, die Vermehrung der kontraktilen Herzmuskelproteine, eine Tonisierung des Kreislaufsystems und einen Einfluß auf den Cholesterin-Phospholipid-Spiegel verantwortlich (24, 25, 26, 27, 39).

Neben einem Effekt auf das elektrische Verhalten der Vorhofsmuskulatur nach Gabe von Östradiol, Progesteron und Testosteron sahen GIMENO und Mitarbeiter im besonderen eine deutliche Stimulation auf die normale Kontraktion von Zellen der Vorhofsmuskulatur bei Ratten nach Gabe von Testosteron bei einer Prüfung des mechanischen Verhaltens von Vorhofszellen (29).

4-hydroxy-17 α -methyl-testosteron (oranabol) benützte HAAN für Versuche an 97 verschiedenen Herzkranken. Es zeigte sich bei einem Teil eine Normalisierung der Auswurfzeit, der pathologischen Vorhofsgeräusche und der EKG-Veränderungen. Stenokardie und Insuffizienzbeschwerden konnten beseitigt werden (31).

Den Einfluß von 4-Chlor-testosteron-acetat auf die Eiweißfraktionen des Myocards des linken Ventrikels untersuchten NOWY und Mitarbeiter am Kaninchen. Sie behandelten 11 männliche Kaninchen 17 Wochen hindurch täglich mit 10 mg 4-Chlor-testosteron-acetat und fanden keine Beeinflussung des absoluten oder relativen Herzgewichtes, aber eine starke Zunahme des Actomyosins und Abnahme der löslichen nicht kontraktilen Fraktion. Das Gesamteiweiß, das lösliche und unlösliche Eiweiß wurden dagegen nicht beeinflusst. 10 männliche Kaninchen mit Herzhypertrophie nach experimenteller Aorteninsuffizienz, die mit 4-Chlor-testosteron-acetat behandelt wurden, zeigten gegenüber 8 unbehandelten Tieren mit Herzhypertrophie nur eine geringe Zunahme von Actomyosin, bei Verminderung der löslichen nicht kontraktilen Fraktion und unlöslichen Fraktion. Die Hypertrophie, welche durch die Aorteninsuffizienz erzeugt wurde, blieb unbeeinflusst (65, 67).

Diese Arbeit nun soll im Tierversuch die Wirkung eines neuen anabolen Hormons (Emdabol: Versuchsnummer St A 307) auf die

Eiweißfraktionen des Myocards und auf das Herzgewicht, Hodengewicht und Nebennierengewicht zeigen. Außerdem soll auch die Dosisabhängigkeit geprüft werden.

Bei Untersuchungen von Kraft und Brückner mit dem M.levator ani- und Samenblasen-Gewichtstest an Ratten zeigte StA = 307 unter 22 thiosubstituierten Steroiden den besten myotroph-androgenen Index (55). Weller sah eine Hemmung des Katabolismus nach Therapie mit Cortisolderivaten und Röntgenbestrahlung nach gleichzeitiger Behandlung mit Sta 307 (85).

Unsere eigenen Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Wir verabreichten den Tieren 3 verschiedene Dosen des neuen Anabolicums und benützten als Vergleich sowohl unbehandelte Tiere, wie auch Tiere, die mit 4-Chlor-testosteronacetat behandelt wurden.

EIGENE VERSUCHE

Gesunde männliche Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 3 und 4 kg wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt:

Die erste Gruppe erhielt eine Dosis von 3 mg täglich:

und zwar 7 Tiere: StA 307 (Emdabol; Merck A. G., Darmstadt, chemisch ein thiosubstituiertes Steroid der Androstan-Reihe, nämlich 1α , 7α Bis-(acethylthio) 17β hydroxy- 17α methylandrosten (4-) on (-3).

und 6 Tiere: Testosteronpropionat (je die entsprechende Dosis gelöst in 1 ml Erdnußöl)

Die zweite Gruppe erhielt eine Dosis von 10 mg täglich:

und zwar 9 Tiere: StA 307

und 6 Tiere: Testosteronpropionat

Die dritte Gruppe erhielt eine Dosis von 30 mg täglich:

und zwar 8 Tiere: StA 307

und 6 Tiere: Testosteronpropionat

Die vierte Gruppe von 10 Tieren wurde tgl. mit 1 ml Ernußöl behandelt und diente als Normal- oder Kontrolltiere.

Von den Gruppen 1 - 3 erhielt jedes Tier wöchentlich 6 mal über 5 Wochen die oben angeführte Dosis. StA 307 gaben wir oral in einer Kapsel, indem wir die Tiere festhielten und die Kapsel mit einer Pinzette möglichst tief in den Rachen schoben. Anschließend beobachteten wir jedes Tier längere Zeit um sicher zu gehen, daß die Kapsel geschluckt wurde.

Testosteronpropionat erhielten die Tiere i. m.

Wöchentlich erfolgte eine Gewichtskontrolle. Die Tiere waren in Einzelställen untergebracht und erhielten einheitliche Kost. Die Versuche wurden ausgeführt von Jan. bis Juli 1964.

I. Herausnahme des Herzens

Zur Herausnahme des Herzens nach 5 Wochen (ausführliche Beschreibung bei NOWY und Mitarbeiter (64)) wurden die Tiere gewogen und mit durchschnittlich 16 ccm 20%iger Urethanlösung i. v. und, wenn nötig, mit Äther tiefer narkotisiert. Dann fixierten wir es in Rückenlage am Kopf und den 4 Extremitäten und machten ein EKG. Nach Freilegung und Eröffnung der Trachea beatmeten wir das Tier künstlich über eine Trachealkanüle. Nun konnten wir durch mediane Eröffnung der Brusthöhle das schlagende und gut durchblutete Herz rasch nach Aufschneiden des Herzbeutels von den Gefäßen abtrennen und herausnehmen.

In einer Porzellanschale mit Tyrodelösung von 20-30 Grad C wurde das Herz sofort abgewaschen. Darauf wurde das Herz als

Die Substanzen wurden uns von der Fa. Merck, A. G. freundlicherweise zur Verfügung gestellt; StA 307 in Kapseln, Testosteronpropionat in Ampullen zu 1 ml.

Langendorff-Apparat durchströmt. Wir gaben zu diesem Zweck das Herz in eine neue Lösung mit Tyrodelösung gleicher Temperatur. Nun wurde unter dem Flüssigkeitsspiegel eine Kanüle, welche ein Gemisch von Tyrode-Glukose (ebenfalls 30 Grad C) heranbrachte, in den Aortenstumpf eingebunden.

Während die Coronargefäße von der Aorta her durchspült wurden, bis die austretende Flüssigkeit klar blieb, befreiten wir das Herz von Pericard- und Gefäßresten. Das gereinigte, kräftig schlagende Herz trennten wir vom restlichen Aortenstück mit eingebundener Kanüle ab und entfernten in den Herzhöhlen enthaltene und anhaftende Nährlösung.

Ein vorher in flüssigem Stickstoff gekühlter Stempel mit etwa 200 Stahlnadeln auf seiner Unterseite wurde kräftig in das schlagende Herz gestoßen um das Durchfrieren zu beschleunigen. Darauf wurde das erstarrte Herz in flüssigem Stickstoff vollständig durchgefroren. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde das Herz vom Stempel abgelöst und auf Trockeneis gelegt.

Dem toten Tier entnahmen wir die beiden Nebennieren und Hoden und wogen sie anschließend.

II. Präparation des Herzens

Das Herz ließen wir nun zur Verarbeitung so weit auftauen, bis wir es gerade schneiden konnten. Dann entfernten wir die Reste der Gefäße und zerlegten das Herz in Vorhöfe, Außenwand des rechten Ventrikels, Septum und Außenwand des linken Ventrikels. Nach Entfernen der in den Kammern noch vorhandenen vereisten Tyrodelösung wogen wir die einzelnen Teile und entnahmen einen Papillarmuskel für spätere histologische Untersuchung und brachten ihn in Formalin.

Von der zur chemischen Aufarbeitung nötigen Muskelmenge des linken Ventrikels (meist Herzspitze!) entfernten wir Fett- und Bindegewebe. Wir achteten peinlich darauf, daß das Gewebe nicht auftaute, umgaben es also immer auf einer vorgekühlten Glasplatte mit Trockeneis und präparierten auch mit vorgekühltem Messer und Pinzette.

III. Chemische Aufarbeitung des Herzmuskels

A. Die Trennung der Eiweißkörper: Geschah nach der in Einzelheiten geänderten Methode von BENSON und Mitarbeitern (10, 64).

Wir bestimmten folgende Fraktionen:

I. F r a k t i o n A I: Gesamtstickstoff:

Wir wogen zweimal je 200 mg Muskel ein und veraschten es in

einem Kjeldahlkolben.

2. Fraktion A II: Nicht-Eiweiß-Stickstoff

Zweimal je 200mg Herzmuskel wurden mit je 7,5 ccm eisgekühlter Weberlösung eine Min. lang homogenisiert (Homogenisator von Edmund Bühler, Tübingen). Der Homogenisierkolben war umgeben von eisgekühltem Wasser. Nach dem Homogenisieren wurden die Messer des Homogenisators mit 7,5 ccm einer 0,6 Mol-KCL plus ATP-Lösung gespült und die Spülflüssigkeit zu dem Muskelhomogenat gegeben. Das ganze kam unter Verschuß 15 bis 20 Stunden zur Extraktion in den Kühlschrank (die ATP-KCL-Lösung wurde jedesmal frisch hergestellt).

Nach der Extraktion wurde durch 10 ccm 40%iger Trichloressigsäure das Eiweiß gefällt und eine halbe Stunde in den Kühlschrank gestellt. Darauf wurde es abfiltriert und in Kjeldahlkolben, mit 5 ccm Aqua bidest. gespült und anschließend verascht.

3. Fraktion B: Stickstoffgehalt des lösl. Eiweißes plus Nicht-Eiweiß-Stickstoff.

1500 mg Herzmuskel wurden mit 12 ccm Weberlösung homogenisiert und die Messer des Homogenisators mit 12 ccm einer 0,6 molaren KCL-ATP-Lösung nachgespült und die Spülflüssigkeit zum Muskelhomogenat dazugegeben. Damit auch der durch das homogenisieren an der Oberfläche des Gemisches entstandene Schaum gut extrahiert wurde, zentrifugierten wir in einer eisgekühlten Zentrifuge 5 Min. bei 1500 Umdrehungen pro Min. den Schaum in die Flüssigkeit. Anschließend wurde mit einem Glasstab nochmals kräftig umgerührt und das Ganze 15 bis 20 Stunden zur Extraktion in den Kühlschrank gegeben.

Dann verdünnten wir den Extrakt mit 25 ccm 0,6 molarer eisgekühlter KCL auf 49 ccm, zentrifugierten ihn in einer gekühlten Zentrifuge bei ca. 2800 Touren pro Minute 15 Min. lang und saugten die darauf schwimmende Fettschicht ab. Den Überstand verteilten wir auf 6 Polyäthylenbecher und zentrifugierten ihn 30 Min. lang bei 20.000 g in einer Kältezentrifuge.

Der neue Überstand wurde in ein Glasgefäß dekantiert. Er schien leicht viskös, rotbraun bis gelblich gefärbt, aber ohne sichtbare Teilchen. Von diesem Extrakt wurden 2 mal 10 ccm zur Stickstoffbestimmung benützt.

4. Fraktion C: Actomyosin;

Von dem restlichen Extrakt der Fraktion B wurden 2 mal je 10 ccm zur Actomyosinausfällung in ein eisgekühltes 50 ccm-Zentrifugenglas gebracht und mit 40 ccm eisgekühltem Aqua bidest. verdünnt. Die Lösung, welche einen pH von 8,7 - 8,9 hatte, wurde dann mit 0,5 %iger Essigsäure auf einen pH von 6,8 gebracht und darauf zeigte sich das Actomyosin als Trübung an. Wir zentrifugierten dann bei 2800 Touren pro Minute das Actomyosin in einer eisgekühlten Zentrifuge zu Boden. Anschließend wurde der Überstand abge-

saugt und der gallertige Niederschlag von Actomyosin am Boden mit 40 ccm eisgekühltem Aqua bidest. aufgewirbelt und nochmals 20 min. bei 2800 Touren pro Min. zentrifugiert, um den Niederschlag auszuwaschen. Nach einem nochmaligen Absaugen des Überstandes wurde der Actomyosin-Rückstand in 4 ccm 2 molarer KCl aufgelöst und in einen Kjeldahl-Kolben übertragen. Mit 2 mal je 2 ccm 2 molarer KCl wurde dann das Zentrifugenglas nachgespült.

Zusammensetzung der Lösungen:

1. Weberlösung:	0,6 mol KCl	44,730 g/l
	0,04 NaHCO ₃	3,360 g/l
	0,01 Na ₂ CO ₃ · 10H ₂ O	2,861 g/l
	Aqua bidest. ad 1000,0	
2. 0,6 mol KCl Lösung		44,730 g/l
3. 2 mol KCl Lösung		149,100 g/l
4. Trichloressigsäure 40 %		
5. 0,6 mol KCl-ATP Lösung	70,0 ccm 0,6 mol KCl	
	20 mg ATP	
	(5 ATP-Na ₂ H ₂ · 3H ₂ O :	
	kristallisiert)	

Wir stellten diese Lösung jeweils frisch her.

Alle Lösungen wurden im Kühlschrank aufbewahrt und nur eisgekühlt benutzt.

B. Die Eiweißbestimmung nach Kjeldahl

In einen Kjeldahlkolben wurde das zu untersuchende Material, ein gestrichener Löffel (ca. 2g) Selen-Reaktionsgemisch und 3 ccm konzentrierte Schwefelsäure gebracht. Dies wurde zusammen auf einem Veraschungsapparat solange bei ca 100 Grad C erhitzt bis sich der Inhalt in eine grünliche Flüssigkeit verwandelt hatte und als Ring am Kolben aufstieg. Anschließend ließ man es abkühlen bis es sich in einen kristallinen Kuchen verfestigte.

Dazu wurde 10 ccm Eis-Aqua bidest. gegeben und nach Zugabe von 10 ccm 32%iger Natronlauge sofort an den Kjeldahlapparat angebracht. Durch einen hinzugeführten Dampfstrom wurde der Inhalt gelöst und das dabei freiwerdende Ammoniak über einen Rückflußkühler in eine Vorlage mit genau 10 ccm n/10 HCl mit einigen Tropfen Rest N-Indikator getrieben.

Die eigentliche Destillationszeit betrug 10 min., 3 Min. lang wurde nachdestilliert. Danach wurde das Kühlrohr mit Aqua bidest. in die Vorlage hinein nachgespült. Die Vorlage wurde nach der Destillation gegen eine n/10 NaOH titriert, welche vorher gegen eine n/10 HCl immer genau eingestellt wurde.

C. Berechnung

I. Stickstoffgehalt von Fraktion AI:

$$N(AI) = \frac{[10-x(AI)] \cdot 1,4 \cdot 100}{E(AI)}$$

$$x(AI) = \text{ccm der verbrauchten NaOH}$$

$$E(AI) = \text{Einwaage von AI in mg}$$

2. Stickstoffgehalt von Fraktion AII:

$$N(AII) = \frac{[10-x(AII)] \cdot 1,4 \cdot 100}{E(AII)}$$

$$x(AII) = \text{ccm der verbr. NaOH}$$

$$E(AII) = \text{Einwaage von AII in mg}$$

3. Stickstoffgehalt von Fraktion B:

$$N(B) = \frac{[10-x(B)] \cdot 1,4 \cdot 100}{E(B)}$$

$$x(B) = \text{ccm der verbr. NaOH}$$

$$E(B) = \text{Einwaage von B in mg}$$

4. Stickstoffgehalt von Fraktion C:

$$N(C) = \frac{[10-x(C)] \cdot 1,4 \cdot 100}{E(B)}$$

$$x(C) = \text{ccm verbrauchte NaOH}$$

Aus diesen direkt bestimmten Fraktionen A I, A II, B und C wurden folgende Fraktionen errechnet: Lösliches nicht kontraktils Eiweiß und unlösliches Eiweiß, so daß wir folgende endgültige Werte erhielten:

1. Gesamteiweiß = $(N_{AI} - N_{AII}) \times 6,25$
2. Nicht-Eiweiß-Stickstoff = N_{AII}
3. Lösliches Eiweiß = $(N_B - N_{AII}) \times 6,25$
4. Actomyosin = $N_C \times 6,25$
5. Unlösliches Eiweiß = Gesamteiweiß (I)-lösl. Eiweiß (3)
6. Lösl. nichtkontr. Eiweiß = lösl. Eiweiß (3)-Actomyosin (4)

ERGEBNISSE

Zu den direkt bestimmten und errechneten Eiweißwerten wurden von uns noch folgende Meßwerte festgehalten (sog. Tierdaten).

1. Tiergewicht (g)
2. Hodengewicht (g)
3. Nebennierengewicht (g)
4. Herzgewicht (g)

Daraus errechneten wir das relative Hoden-, Nebennieren-, und Herzgewicht ($\frac{g}{kg}$).

(Statistische Symbole: siehe Seite

Tabellen:

- I. Normaltiere (Tierdaten)
- II. Normaltiere (Eiweißwerte)
- III. Mit 3 mg behandelte Tiere: a) Sta 307-Tiere (Tierdaten)
b) Sta 307-Tiere (Eiweißwerte)
- IV. Mit 3 mg behandelte Tiere: a) Testosteronpropionat-Tiere (Tierdaten).
b) Testosteronpropionat-Tiere (Eiweißwerte)
- V. Mit 10 mg behandelte Tiere: a) Sta 307-Tiere (Tierdaten)
b) Sta 307-Tiere (Eiweißwerte)
- VI. Mit 10 mg behandelte Tiere: a) Testosteronpropionat-T. (Tierdaten)
b) " " " (Eiweißwerte)
- VII. Mit 30 mg behandelte Tiere: a) Sta-307-Tiere (Tierdaten)
b) Sta-307-Tiere (Eiweißwerte)
- VIII. Mit 30 mg behandelte Tiere: a) Testosteronpropionat-T. (Tierdaten)
b) " " " (Eiweißwerte)
- IX. Vergleich der durchschnittlichen Tierdaten der Normaltiere mit denen der behandelten Tiere.
- X. Vergleich der durchschnittlichen Eiweißwerte der Normaltiere mit denen der behandelten Tiere.
- XI. Signifikanzbestimmung der Differenz zwischen den Eiweißfraktionen von normalen und behandelten Tieren.
- XII. Graphische Darstellungen

Normaltiere

Tier N _o .	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
548	4870	8,830	1813	0,877	180	10,302	2,115
558	4670	6,612	1414	0,630	134	9,680	2,072
549	4490	5,881	1309	0,815	181	9,777	2,177
562	3660	8,193	2238	0,653	179	9,004	2,460
566	4420	5,310	1202	0,530	119	7,815	1,768
567	3780	5,497	1454	0,453	123	8,273	2,188
595	3810 ^m	6,444	1691	0,449	118	8,175	2,145
610	3580	4,150	1159	0,519	145	8,577	2,395
611	4150	3,786	912	0,420	102	8,658	2,086
612	3800	4,367	1149	0,314	83	9,394	2,472

Mittel	4123		1434		136	8,966	2,188
--------	------	--	------	--	-----	-------	-------

Normaltiere

Eiweißwerte in g% des Feuchtgewichtes

	Gesamt N.	Gesamt Eiw.	Anorg. N.	Ges. lösl. N.	Ges. lösl. Eiw.	Acto- myosin	nicht lösl. Eiw.	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
1. 548	2,345	12,038	0,419	1,148	7,175	2,363	4,863	4,812
2. 558	2,330	12,025	0,406	1,108	6,925	2,425	5,100	4,500
3. 549	2,460	12,969	0,385	1,216	7,600	1,869	5,369	5,731
3. 562	2,375	12,094	0,504	1,221	7,631	2,769	4,463	4,862
5. 566	2,101	11,356	0,284	1,021	6,381	2,413	4,975	3,968
6. 567	2,101	10,441	0,417	0,749	4,681	1,337	5,760	2,844
7. 595	2,114	11,438	0,284	0,963	6,019	2,494	5,419	3,525
8. 610	2,254	12,025	0,330	1,075	6,719	2,425	5,306	4,294
9. 611	2,309	11,763	0,427	0,847	5,294	2,119	6,469	3,175
10. 612	2,299	12,081	0,366	0,979	6,119	2,663	5,962	3,456
	2,319	11,823	0,382	1,033	6,454	2,338	5,369	4,117

$$m = \frac{+}{-} 0,534 \qquad \frac{+}{-} 0,850 \qquad \frac{+}{-} 0,308$$

$$M = \frac{+}{-} 0,172 \qquad \frac{+}{-} 0,269 \qquad \frac{+}{-} 0,098$$

StA 307 - Tiere (3 mg)

Tier Nr.	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
588	3250	4,851	1493	0,461	142	8,290	2,550
593	3610	-	-	0,485	135	7,394	2,048
587	3620	4,870	1342	0,338	94	6,442	1,779
592	3810	3,345	879	0,623	164	8,650	2,270
598	3940	4,218	1075	0,430	109	8,907	2,260
601	4010	5,579	1391	0,368	92	11,104	2,770
602	3620	3,956	1093	0,264	73	8,223	2,271
Mittel	3694		1212		115	8,430	2,278

Eiweißwerte = StA 307-Tiere (3 mg)
(in g% des Feuchtgewichtes)

Tier Nr.	Ges. N	Ges. Eiw.	Anorg. N	Ges. lösl. N	Ges. lösl. Eiweiß	Acto-myosin	Nicht lösl. Eiweiß	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
588	2,194	11,713	0,304	1,169	7,306	3,306	4,407	4,000
593	2,163	11,375	0,343	1,212	7,575	3,023	3,800	4,552
587	2,135	11,244	0,336	1,069	6,781	3,156	4,463	3,625
592	2,527	13,475	0,371	1,170	7,313	2,988	6,162	4,325
598	2,446	13,000	0,366	1,043	6,519	3,194	6,481	3,325
601	2,431	13,113	0,333	1,277	7,981	4,120	5,132	3,761
602	2,440	12,638	0,418	1,228	7,675	4,175	4,963	3,500
Mittel	2,332	12,365	0,339	1,167	7,307	3,423	5,058	3,898
m =		$\pm$ 0,907			$\pm$ 0,501	$\pm$ 0,506		
M =		$\pm$ 0,343			$\pm$ 0,188	$\pm$ 0,187		

Testosteron-Tiere (3 mg)

Tier Nr.	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
596	3200	0,909	284	0,280	87	8,662	2,707
597	3260	3,019	926	0,479	147	6,473	1,985
600	3400	2,920	858	0,341	100	7,350	2,161
599	3000	4,173	1391	0,282	94	6,858	2,286
608	4110	2,188	532	0,369	89	10,042	2,443
609	4000	2,663	665	0,439	109	11,165	2,913
Mittel	3495		776		104	8,425	2,416

Eiweißwerte-Testosterontiere (3mg)

(in g % des Feuchtgewichtes)

Tier Nr.	Ges. N	Ges. Eiw.	Anorg. N	Ges. lösl. N	Ges. lösl. Eiweiß	Acto-myosin	Nicht lösl. Eiweiß	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
596	2,136	11,119	0,349	1,019	6,369	2,788	4,750	3,581
597	2,221	12,106	0,284	1,303	8,144	3,875	3,962	4,269
600	2,222	11,688	0,352	1,210	7,563	2,950	4,125	4,613
599	2,270	12,063	0,340	1,072	6,700	2,481	5,363	4,219
608	2,219	11,869	0,320	1,212	7,575	3,813	4,294	3,762
609	2,226	11,744	0,347	1,063	6,644	2,950	5,100	3,694
Mittel	2,216	11,765	0,332	1,147	7,166	3,143	4,599	4,023
m =		± 0,358			± 0,694	± 0,570		
M =		± 0,147			± 0,283	± 0,232		

StA 307 - Tiere (10 mg)

Tier Nr.	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
575	4390	6,056	1381	0,390	88	9,224	2,101
576	4180	4,299	1028	0,442	106	8,601	2,057
577	4200	7,251	1727	0,272	65	9,282	2,210
581	3940	4,695	1191	0,451	115	8,636	2,191
582	4410	7,025	1593	0,608	138	10,721	2,431
583	3350	2,633	786	0,320	96	8,098	2,417
589	3400	3,212	945	0,349	103	8,409	2,473
590	3300	3,625	1099	0,402	122	9,267	2,808
591	3710	3,820	1029	0,664	178	8,212	2,213
Mittel	3875		1110		112	8,938	2,322

Eiweißwerte-StA-307-Tiere (10mg)
(in g % des Feuchtgewichtes)

Tier Nr.	Ges. N	Ges. Eiw.	Anorg. N	Ges. lösl. Eiweiß	Ges. lösl. N	Acto- myosin	Nicht lösl. Eiweiß	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
575	2,281	11,981	0,364	5,900	5,900	2,406	6,081	3,494
576	2,161	10,794	0,434	5,625	5,625	2,944	5,169	2,681
577	2,112	10,687	0,402	5,813	5,813	3,044	4,874	2,769
581	2,141	11,081	0,368	6,256	6,256	2,763	4,825	3,493
582	2,240	11,706	0,367	6,744	6,744	2,825	4,962	3,919
583	2,104	10,950	0,352	5,856	5,856	2,763	5,094	3,093
589	2,123	11,421	0,294	6,688	6,688	2,719	4,733	3,969
590	2,188	11,488	0,350	7,050	7,050	3,119	4,438	3,931
591	2,233	12,056	0,304	7,481	7,481	2,775	4,575	4,706
Mittel	2,176	11,352	0,359	6,379	1,021	2,818	4,972	3,562
m =		$\pm$ 0,504		$\pm$ 0,643		$\pm$ 0,208		
M =		$\pm$ 0,168		$\pm$ 0,214		$\pm$ 0,069		

Testosteron-Tiere (10 mg)

Tier Nr.	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
578	3780	6,247	1653	0,313	83	8,319	2,200
579	3910	2,564	681	0,578	148	10,433	2,668
580	3770	3,374	895	0,480	128	9,504	2,520
584	3260	3,704	1136	0,291	89	7,742	2,374
585	4720	5,266	1116	0,730	155	12,167	2,577
586	3670	2,873	758	0,410	112	8,123	2,213
Mittel	3851		1039		119	9,381	2,425

Eiweißwerte-Testosterontiere (10 mg)
(in g % des Feuchtgewichtes)

Tier Nr.	Ges. N	Ges. Eiw.	Anorg. N	Ges. lösl. N	Ges. lösl. Eiweiß	Acto-myosin	Nicht lösl. Eiweiß	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
578	2,266	11,850	0,370	0,902	5,638	2,100	6,212	3,538
579	2,174	11,346	0,359	0,979	6,119	2,588	5,227	3,531
580	2,113	10,938	0,363	1,005	6,281	2,413	4,657	3,868
584	2,181	11,544	0,334	0,940	5,875	2,088	5,669	3,787
585	2,181	11,375	0,361	1,044	6,525	2,406	4,850	4,119
586	2,119	11,075	0,315	0,986	6,163	2,456	4,912	3,707
Mittel	2,172	11,355	0,350	0,976	6,100	2,342	5,255	3,758
m =		$\pm$ 0,327			$\pm$ 0,170	$\pm$ 0,170		
M =		$\pm$ 0,126			$\pm$ 0,128	$\pm$ 0,068		

StA-307- Tiere (30 mg)

Tier Nr.	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
556	4810	11,121	2317	0,933	195	12,321	2,562
550	5365	7,730	1431	0,860	159	13,190	2,459
569	3775	6,284	1654	0,505	133	9,664	2,560
570	3900	5,931	1520	0,426	106	9,811	2,516
571	3890	5,453	1398	0,346	89	9,868	2,537
574	4000	7,220	1805	0,355	89	9,780	2,450
604	3080	4,153	1348	0,355	115	6,037	1,960
605	2845	3,629	1268	0,375	132	6,846	2,406
Mittel	3958		1592		127	9,689	2,431

Eiweißwerte-StA 307-Tiere (30 mg)
(in g % des Feuchtgewichtes)

Tier Nr.	Ges. N	Ges. Eiw.	Anorg. N	Ges. lösl. N	Ges. lösl. Eiweiß	Acto-myosin	Nicht lösl. Eiweiß	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
556	2,312	12,575	0,300	1,148	7,175	1,975	5,400	5,200
550	2,441	13,194	0,330	1,116	6,975	2,094	6,219	4,881
569	2,433	12,831	0,380	1,127	7,044	2,213	5,787	4,821
570	2,184	12,031	0,259	1,073	6,706	1,894	5,325	4,812
571	2,280	12,425	0,292	1,178	7,353	2,300	5,072	5,053
574	2,396	12,435	0,405	1,068	6,675	3,194	5,760	3,481
604	2,223	11,613	0,365	1,076	6,725	2,988	4,888	3,737
605	2,222	11,681	0,353	1,061	6,631	2,976	5,050	3,655
Mittel	2,311	12,348	0,336	1,106	6,911	2,454	5,438	4,455
m =		± 0,547			± 0,266	± 0,516		
M =		± 0,194			± 0,094	± 0,153		

Testosteron-Tiere (30 mg)

Tier Nr.	Ges. Gew.	Hoden-Gew.	relatives Hoden-Gew.	NN-Gew.	relatives NN-Gew.	Herz-Gew.	relatives Herz-Gew.
542	4730	5,548	1180	0,559	118	10,553	2,231
563	3890	3,443	883	0,340	87	11,083	2,849
564	4000	4,890	1223	0,440	110	7,336	1,834
565	4365	3,215	730	0,710	154	11,848	2,714
572	3480	4,742	1355	0,446	128	8,894	2,556
573	3380	5,400	1588	0,407	119	8,152	2,412
Mittel	3974		1159		119	9,644	2,433

Eiweißwerte-Testosterontiere (30 mg)
(in g % des Feuchtgewichtes)

Tier Nr.	Ges. N	Ges. Eiw.	Anorg. N	Ges. lösl. N	Ges. lösl. Eiweiß	Acto-myosin	Nicht lösl. Eiweiß	Lösl. nicht kontr. Eiweiß
542	2,356	12,500	0,356	1,123	7,019	2,250	5,481	4,769
563	2,251	12,219	0,296	1,078	6,738	1,869	5,481	4,869
564	2,322	12,619	0,303	1,093	6,831	2,138	5,788	4,693
565	2,130	12,025	0,270	0,964	6,024	1,813	6,001	4,211
572	2,274	12,044	0,347	0,907	5,669	1,788	6,375	3,881
573	2,502	12,663	0,476	0,883	5,519	2,025	7,144	3,494
Mittel	2,306	12,345	0,361	1,008	6,300	1,981	6,045	4,319
m =		$\pm$ 0,286			$\pm$ 0,644	$\pm$ 0,188		
M =		$\pm$ 0,117			$\pm$ 0,263	$\pm$ 0,077		

Vergleich der durchschnittlichen Tierdaten
der Normaltiere mit denen der behandelten Tiere

	relatives Hodengew.	relatives NN-Gewicht	relatives Herzgew.
Normaltiere:	1434	136	2,188
3 mg STA 307	1212	115	2,278
3 mg Testosteronpr.	776	104	2,416
10 mg STA 307	1110	112	2,322
10 mg Testosteronpr.	1039	119	2,425
30 mg STA 307	1592	127	2,431
30 mg Testosteronpr.	1159	119	2,433

Vergleich der durchschnittlichen Eiweißwerte
der Normaltiere mit denen der behandelten Tiere

	Ges. Eiw.	Ges. Lösl. Eiw.	Actomyosin	Nichl. Lösl. Eiw.	Lösl. nicht kontr. Eiw.
Normaltiere:	11,82	6,45	2,33	5,36	4,11
3 mg STA 307	12,35	7,30	3,42	5,05	3,89
3 mg Testo.	11,76	7,16	3,14	4,59	4,02
10 mg STA 307	11,35	6,37	2,81	4,97	3,56
10 mg Testo.	11,35	6,10	2,34	5,25	3,75
30 mg STA 307	12,34	6,91	2,45	5,43	4,45
30 mg Testo.	12,34	6,30	1,98	6,04	4,31

Signifikanzbestimmung der Differenz zwischen den
Eiweißfraktionen von normalen und behandelten Tieren

	Gesamt Eiweiß		Lösliches Eiweiß		Actomyosin		Nicht lösliches Eiweiß		Lösliches nicht kontr. Eiweiß	
	Differenz g %	$\frac{D}{\epsilon(D)}$	Differenz g %	$\frac{D}{\epsilon(D)}$	Differenz g %	$\frac{D}{\epsilon(D)}$	Differenz g %	$\frac{D}{\epsilon(D)}$	Differenz g %	$\frac{D}{\epsilon(D)}$
N: K ₃	+ 4,57	1,41	+ 13,1	2,62	+ 46,3	5,18	- 5,7		- 5,1	
N: K ₁₀	- 3,98	1,97	- 1,07	0,22	+ 20,6	3,98	- 7,2		- 13,1	
N: K ₃₀	+ 4,39	2,03	+ 6,9	1,61	+ 4,7	0,63	+ 1,1		+ 8,0	
N: T ₃	- 0,42	0,25	+ 11,00	1,82	+ 34,3	3,20	- 14,3		- 1,9	
N: T ₁₀	- 3,88	2,19	- 5,4	1,19	+ 4,7	0,03	- 2,0		- 8,5	
N: T ₃₀	+ 4,39	2,52	- 2,3	0,40	- 15,0	2,88	+ 12,5		+ 4,8	

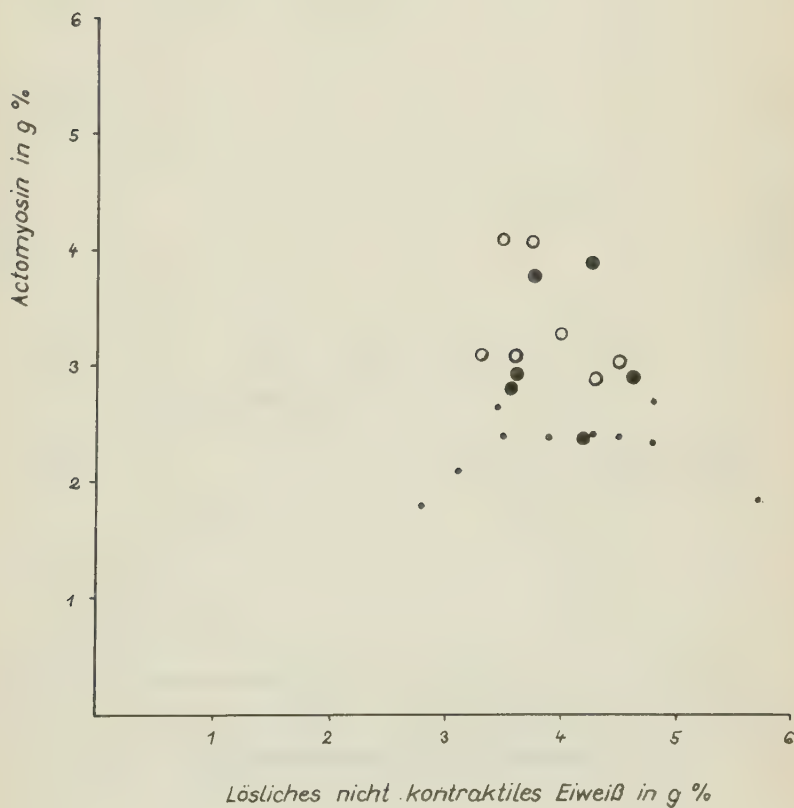
Differenz in % : als Bezugswerte sind die Daten der Normaltiere angenommen, die gleich 100 % gesetzt sind.

N = Normaltiere

K₃ (10;30) = mit 3(10;30) mg Emdabol behandelte Tiere

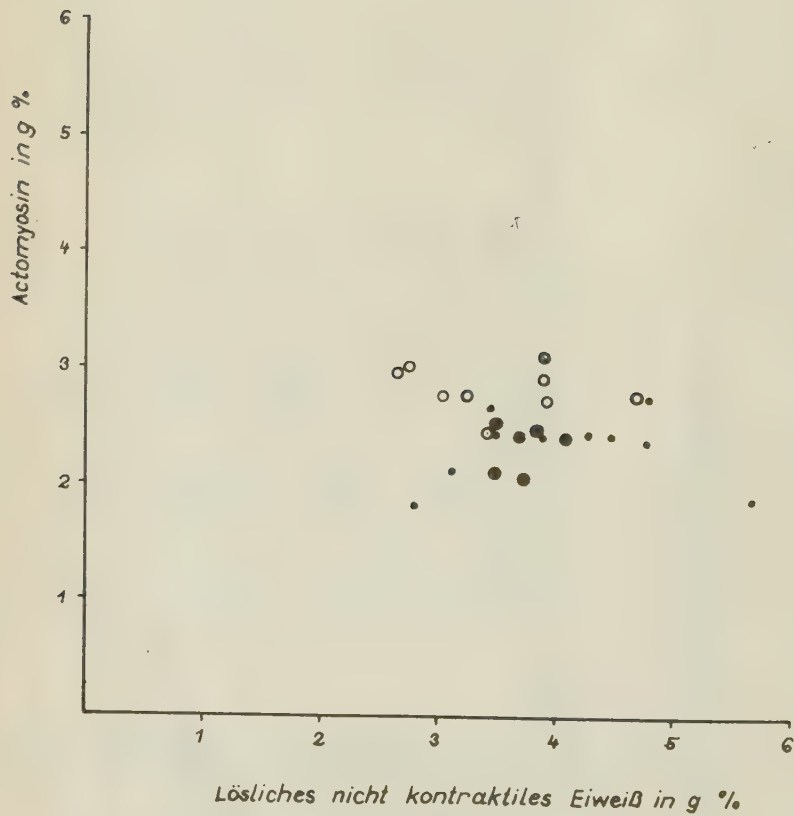
T₃ (10;30) = mit 3(10;30) mg Testosteron behandelte Tiere

3 mg - Tiere



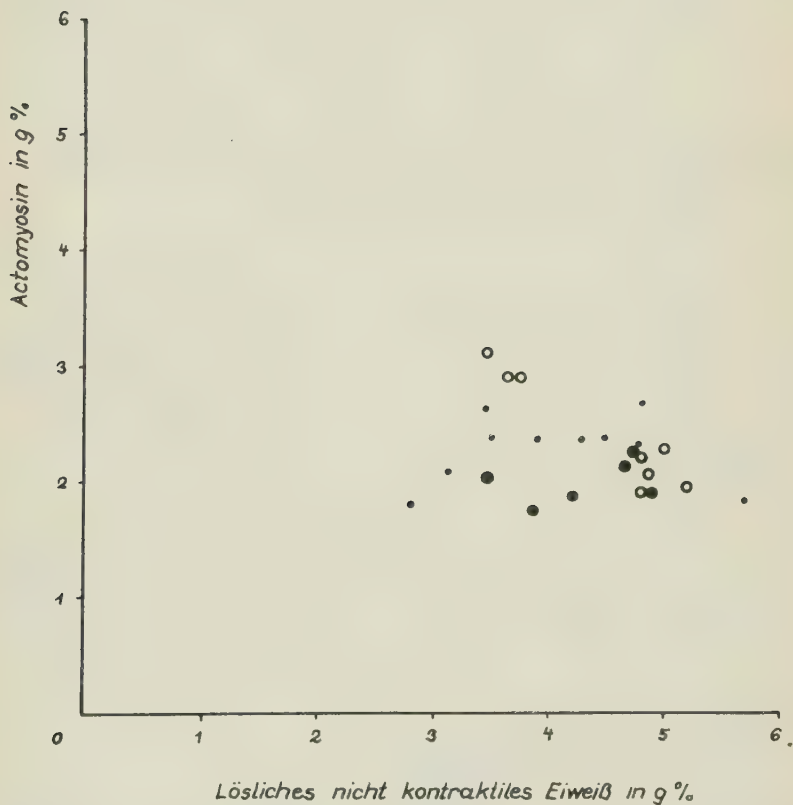
- Normaltiere
- 3 mg Sta 307 - Tiere
- 3 mg Testosteronpropionat - Tiere

10 mg - Tiere



- Normaltiere
- 10 mg Sta 301 - Tiere
- 10 mg Testosteronpropionat - Tiere

30 mg - Tiere



- Normaltiere
- 30 mg - Sta.307 - Tiere
- 30 mg - Testosteronpropionat - Tiere

III. Besprechung der Ergebnisse

I. Tierdaten:

Bei der Gegenüberstellung der durchschnittlichen Tierdaten der normalen und behandelten Tiere ist von besonderer Bedeutung das Hodengewicht. Mit Ausnahme der mit 30 mg StA 307 behandelten Tiere liegen alle relativen Hodengewichte der behandelten Tiere unter dem Normalwert. Es zeigt sich außerdem deutlich, daß die mit Testosteronpropionat behandelten Tiere ein geringeres relatives Hodengewicht haben, als die mit StA 307 behandelten Tiere.

Das relative Nebennierengewicht zeigt praktisch keine wesentliche Veränderung.

Das relative Herzgewicht der Normaltiere ist mit einem Wert von 2,18 etwas niedrig und es ist richtiger einen Mittelwert von 2,32 g/kg aus einer größeren Tierreihe zu verwenden (65). Dabei ergibt sich dann praktisch kein wesentlicher Unterschied mehr, weder in der Dosisabhängigkeit, noch zwischen den mit StA 307 und den mit Testosteronpropionat behandelten Tieren.

II. Eiweißwerte:

Beim Vergleich der Werte aus der Eiweißbestimmung fällt eine Vermehrung des Gesamteiweißes bei den mit 30 mg StA 307 und Testosteronpropionat behandelten Tieren auf zum Unterschied zu den mit 10 mg behandelten StA 307 und Testosteronpropionat Tieren. Sonst lassen sich im Gesamteiweiß keine wesentlichen Veränderungen aufzeigen, ebensowenig wie beim Nicht-eiweiß-Stickstoff.

Ein deutlicher Anstieg dagegen ist bei der lösl. Eiweißfraktion zu sehen. So zeigen die mit 3 mg StA 307 behandelten Tiere eine Vermehrung dieser Fraktion, während sich für die mit 3 mg Testosteronpropionat behandelten Tiere in dieser Fraktion statistisch gesehen keine deutliche Vermehrung zeigt. Die mit 10 und 30 mg StA 307 und Testosteronpropionat behandelten Tiere liegen, was die lösliche Fraktion betrifft, in der Nähe des Normalwertes.

Eine auffallende Veränderung zeigen die Actomyosinwerte. So findet sich bei den mit 3 mg StA 307 behandelten Tieren eine Vermehrung um 46,3 % gegen die Normaltiere, bei den mit 3 mg Testosteronpropionat behandelten Tieren

eine Vermehrung um 34,3 % gegen die Normaltiere,

bei den mit 10 mg StA 307 behandelten Tieren

eine Vermehrung um 20,6 % gegen die Normaltiere,

bei den mit 30 mg Testosteronpropionat behandelten Tieren

aber eine Verminderung um 15,0 %.

Deutlich sind auch die Unterschiede zwischen den mit 3 mg, 10 mg und 30 mg behandelten Tieren untereinander. Keine wesentliche Veränderung zeigen die Actomyosinwerte der mit 30 mg StA 307 und der mit 10 mg Testosteronpropionat behandelten Tieren zu den Kontrollwerten.

Die nicht löslichen, sowie die löslichen aber nicht kontraktiven Proteine nehmen bei den mit 3 mg und 10 mg behandelten Tieren ab. Bei den mit 30 mg behandelten Tieren nehmen diese Fraktionen zu, wobei sich eine besondere Vermehrung der nichtlöslichen Proteine (um 12,5 %) zeigt. Dies fällt besonders auf, da im Gegensatz dazu das Actomyosin der mit 30 mg Testosteronpropionat behandelten Tiere absinkt (um 15 %).

Im allgemeinen läuft also eine Vermehrung des Actomyosins mit einer Verminderung der nichtlöslichen Eiweißfraktion und der löslichen nichtkontraktilen Proteine einher, eine Verminderung der kontraktilen Proteine aber mit einer Vermehrung des nichtlöslichen und des löslichen nicht kontraktilen Eiweißes.

IV. Die statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur statistischen Berechnung wurden nur die Meßergebnisse der Eiweißwerte herangezogen und dabei nur das Gesamteiweiß, das lösliche Eiweiß und das Actomyosin. Das nichtlösliche Eiweiß und das lösliche nichtkontraktile Eiweiß wurden ja nur aus den anderen Werten errechnet.

Die statistische Berechnung erfolgte nach v. MURALT (61).

1. Die Bestimmung des mittleren Fehlers und der noch zulässigen Dispersion.

Nehmen wir:

- m = mittlerer Fehler der Einzelbeobachtung
- λ_n = Abweichung der Analyse vom aufgerundeten Mittelwert
- λ = Summe aller λ_n
- $\lambda\lambda$ = Summe aller λ_n^2
- n = Anzahl der Einzelanalysen,

dann ergibt sich: der mittlere Fehler oder die noch zulässige Dispersion aus folgender Formel:

$$m = \pm \sqrt{\frac{\lambda\lambda - \frac{[\lambda]^2}{n}}{n - 1}}$$

Zweidrittel aller λ_n -Werte müssen innerhalb der Dispersion liegen, damit die Versuchsreihe einwandfrei ist.

Dies finden wir bei unseren Versuchen beim Gesamteiweiß der Normaltiere, der mit 3 mg Testosteronpropionat, mit 10 mg STA 307 und Testosteronpropionat behandelten Tiere; wir finden dies bei der löslichen Fraktion der mit 3 mg Testosteronpropionat mit 10 mg STA 307 und Testosteronpropionat und der mit 30 mg STA 307 und Testosteronpropionat behandelten Tiere; außerdem finden wir dies

beim Actomyosin der mit 3 mg Sta 307 und 10 mg STA 307 und 30 mg Testosteronpropionat behandelten Tiere.

Außerdem ermittelten wir noch den mittleren Fehler des Mittelwertes nach folgender Formel:

$$M \pm \frac{m}{\sqrt{n}}$$

2. Bestimmung der Signifikanz der Differenzen zwischen den Eiweißfraktionen der Normaltiere und der behandelten Tiere.

Um einen systematischen Unterschied der einzelnen Meßreihen, deren Einzelwerte schwanken, festzustellen, benützen wir die Formel:

$$\frac{D}{\varepsilon(D)} = s;$$

in welchen D die Differenz zwischen den Mittelwerten sei.
Der mittlere Fehler dieser Differenz (D) ist dann:

$$\varepsilon(D) = \pm \sqrt{M_1^2 + M_2^2}.$$

M ist der oben errechnete mittlere Fehler des Mittelwertes. Die Beurteilung eines Unterschiedes geschieht nun folgendermaßen:

$s < 2$, es besteht kein Unterschied,

$s \approx 2$, aber < 3 , ein Unterschied ist wahrscheinlich,

$s > 3$, ein Unterschied ist sicher vorhanden.

Statistisch gesichert also ist die Vermehrung des Actomyosins bei den mit 3 mg und 10 mg STA 307 und den mit 3 mg Testosteronpropionat behandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren.

DISKUSSION

Auf der Suche nach neuen oral wirksamen Anabolica erwies sich unter 22 thiosubstituierten Steroiden der Androstan-Reihe STA 307 als das beste, das heißt, als das mit der höchsten myotropen Aktivität und der geringsten androgenen Wirkung, mit einem anabol-androgenen Index von 7,49 (55). Man fand also eine erhebliche Gewichtszunahme des *M. levator ani*, bei relativ geringer Zunahme des Samenblasengewichtes, wobei der myotrophe Effekt bereits bei niedriger Dosierung deutlich hervortrat (56).

Dieser deutliche myotrophe Effekt, den KRAFT und KIESER, mit STA 307 beim *M. levator ani* fanden, konnte ebenfalls mit niedriger Dosierung bei unseren Ergebnissen auch am Herzmuskel nachgewiesen werden.

Nur 2 Punkte scheinen bemerkenswert:

1. Es war keine absolute oder relative Gewichtszunahme des Herzens, also keine Hypertrophie, sondern nur eine deutliche Vermehrung des kontraktile Apparates zu sehen bei einer Verminderung anderer Eiweißfraktionen.
2. Es zeigten sich bei höherer Dosierung keine gleichmäßig sich erhöhenden Actomyosinwerte, sondern bei 10 mg und 30 mg eine Verminderung gegenüber 3 mg.

I. Auch bei Behandlung mit 4-Chlortestosteronacetat fanden NOWY und Mitarbeiter zwar eine Erhöhung des Actomyosins, und Abnahme der löslichen nichtkontraktilen Fraktion, aber keine Beeinflussung des Herzgewichts (65). Die Actomyosinwerte der mit 4-Chlortestosteronacetat behandelten Tiere liegen mit 3,83 g% etwas hoch, jedoch sind auch die Kontrollwerte bei diesen Versuchen mit 2,64 g% ziemlich hoch. So hat STRUPPE (80) dagegen als Durchschnitt der Normalwerte nur 2,44 g%. Vielleicht nicht unwichtig ist die Beobachtung, daß die Actomyosinwerte des Myocards der mit 3 mg STA 307 behandelten Tiere beinahe ebenso hoch sind, wie die hypertropher unbehandelter Herzen. (Hypertrophierende mit 4-Chlortestosteronacetat behandelte Tiere dagegen zeigten kaum eine Erhöhung des Actomyosins gegenüber hypertrophen unbehandelten Herzen. (67)) Es bestätigte sich also wiederum, daß die Veränderungen im Myocard bei Behandlung mit Anabolica richtungsmäßig den Veränderungen bei der Herzhypertrophie entsprechen, aber ohne Massenzunahme (64).

HANTSCHMANN sieht als denkbare Möglichkeiten einer therapeutischen Einflußnahme anaboler Steroide auf Muskelerkrankungen

1. den Aufbau neuer Muskelfasern (Hyperplasie-Effekt),
2. die Gewichtszunahme vorhandener und vom dystrophischen Pro-

zess verschonter Muskelfasern (Hypertrophieeffekt) und
 3. die Besserung der energetischen Muskelleistung durch Aktivitätsänderung des Enzymsatzes. Er glaubt am ehesten Anhaltspunkte für die 3. Möglichkeit gefunden zu haben, (32) sah er doch eine Veränderung glykolytischer und transaminierender Serum-Enzymaktivitäten. Er kann jedoch den Einwand, daß die Leistungsverbesserung einer Hyperthrophie der noch erhaltenen gesunden Muskelfasern zuzuschreiben ist, nicht entkräften. (33)

Auch KASSENAAR, QUERIDO und HAAK sehen eine Gewichtszunahme des M. levator ani unter Testosteronbehandlung und zwar sowohl infolge Hypertrophie als auch Hyperplasie. In der Niere schreiben dieselben Autoren den anabolen Effekt einzig einer Hypertrophie zu, da sie keine DNS-Änderung sehen (38).

SZIRMAI zeigt histologische Schnitte vom M. levator ani kastrierter Ratten und vergleicht sie mit Schnitten behandelter Tiere (mit Testosteronpropionat) und stellt sowohl eine Vergrößerung der Durchmesser der Muskelfaser, als auch der Muskelfibrillen fest (83a).

Deutlicheren Einblick in die primäre Synthese und in die Frage der direkten Wirkung anaboler Steroide geben die Untersuchungen von NOWY über den DNS und RNS-Gehalt von normalen und hypertrophierenden Herzen von Kaninchen, die mit 4-Chlortestosteronacetat behandelt wurden, sowie die Untersuchungen von KUDERNATSCH über den DNS- und RNS-Gehalt des Myocards von Kaninchen, die mit STA 307 behandelt wurden (58, 66, 68).

Am besten dürfte man ASCHKENASY zustimmen, welcher als den am meisten konstanten Effekt der Androgene nicht eine allgemeine Stickstoffretention ansieht, sondern eine spezifisch anatomische Verlagerung der Proteine (83b).

Fanden NIMNI und BAVETTA bei kastrierten Ratten unter 14 3tägiger Testosteronbehandlung keinen vermehrten Einbau von C¹⁴ Glycin in das Myocard, so steht das nicht im Widerspruch zu unseren Befunden (62). Auch wir sehen ja keine Massenzunahme sondern nur eine Verschiebung, so könnte ein vermehrter Einbau von C¹⁴ Glycin, der wohl stattgefunden hat, durch einen verminderten Einbau in andere Eiweißfraktionen aufgewogen worden sein.

SCOW und HAGAN beobachteten, daß Testosteron zwar das Gewicht des M. levator ani um 500 % ansteigen läßt, aber das Herzgewicht nicht beeinflußt. Die Beobachtung, daß das Herzgewicht nicht beeinflußt wird, konnte in unserer Arbeit bestätigt werden. Nun finden sie aber bei einer Untersuchung verschiedener Eiweißfraktionen (myosin A und B, actomyosin, sarcoplasmic proteins, alkali solubles stroma und collagen) von Skelettmuskeln sowohl des Meerschweinchens, wie der Ratte keinen vermehrten Ausbau der kontraktilen Proteine, sondern nur ein Normalisieren der untersuchten Eiweißfraktionen (77, 78). Dieser Widerspruch zu unse-

serer Arbeit kann verschiedene Gründe haben, von denen bestimmt der entscheidendste ist, daß es sich bei den Untersuchungen von SCOW und HAGAN um durch Kastration atrophierte Muskeln handelt, bei denen wohl zuerst eine Normalisierung erreicht wird.

Aus den elektrophoretischen Untersuchungen von BLASIUS, KÄFER und SEITZ geht zwar deutlich hervor, daß Testosteron im Myocard eine Zunahme des relativen Actomyosingehaltes bewirkt, aber genaue quantitative Aussagen können damit nicht gemacht werden (12, 13).

Auch HAAN schreibt die Erfolge mit anabolen Steroiden bei seinen Herzkranken einem günstigen Einfluß auf den gestörten Stoffwechsel des Myocards zu und daß damit die Kontraktion des Herzmuskels gebessert werden kann (31).

II. Die meisten Autoren finden eine eindeutige Dosisabhängigkeit bei ihren Versuchen. So zeigen DESSAULLES und KRÄHENBÜHL bei der Prüfung verschiedener Anabolica, daß sich Dosis und Dauer proportional zueinander verhalten. Sie prüften aber nur die Wiederherstellung des Gewichtes des M. levator ani und zwar an kastrierten Ratten über 25 Tage (18). SEGALOFF prüft die Dosisabhängigkeit bei Ratten und Hühnern am Gewicht des ventralen Prostata-Teiles. Verschiedene Steroide bewirken jeweils zwar eine unterschiedliche aber doch eine eindeutige Steigerung des Prostatagewichtes bei Änderung der Dosierung von 1 mg auf 10 mg und 100 mg (79).

DESSAULLES und KRÄHENBÜHL (18), wie auch andere Autoren (2, 34) betonen, daß die optimalen anabolen Wirkungen eines Steroides sehr stark vom Geschlecht, Alter und von anderen endokrinen Funktionen abhängen.

Wir fanden bei unseren Versuchen keine Abhängigkeit von der Steroidkonzentration. Für den Actomyosingehalt des Myocards dürfte es wenigstens sicher sein, daß er nicht über einen bestimmten physiologischen Wert gesteigert werden kann; das zeigen die Untersuchungen über die Eiweißzusammensetzungen hypertrophierender Herzen bei gleichzeitiger Behandlung mit 4-Chlortestosteronacetat deutlich. Eine leichte Verminderung der Actomyosinkonzentration unter die Kontrollwerte bei einer Behandlung mit 30 mg Testosteronpropionat trat in unseren Versuchen auf und gibt zu denken. Aber auch HEIM und Mitarbeiter (34) finden bei weißen Mäusen denen sie 6 Wochen lang wöchentlich einmal 0,35 mg Primobolan s.c. verabreichten, in den ersten 2 Wochen zwar einen Anstieg der Eiweißkonzentrationen in Muskeln und Nieren, in den letzten 4 Wochen aber einen Abfall im Muskel, Nieren und Leber unter die Kontrollwerte. Ebenso zeigte sich der Glykogengehalt in Muskel und Leber in den ersten 4 Wochen vermehrt, Nierenglykogen nach 4 Wochen unverändert und nach 6 Wochen erniedrigt. (Die ATP-Konzentration in den Muskeln änderte sich nicht.)

Die Dauer der Applikation dürfte also eine große Rolle spielen. Vielleicht war die 3 mg-Dosierung von STA 307 und Testosteronpropionat bei einer Dauer von 5 Wochen gerade optimal, die 30 mg-Dosis aber bei derselben Dauer zu viel. Daß Dosis und Dauer proportional zueinander sind zeigt ja DESSAULLES und KRÄHENBÜHL (18).

Bei sehr hoher Dosierung konnte SCHENNETTEN mit KLOSE und OTTO am Herzmuskel tierexperimentell eine Wirkung feststellen, die sich elektrokardiographisch in infarktähnlichen Bildern und histologisch durch eine fibrinoide Verquellung, Rundzellinfiltrate, sowie gelegentliche Schwielenbildung äußerte. Die Dosis bewegte sich dabei in der Größenordnung des 50-bis 100 fachen der üblichen auf den Menschen umgerechnete Dosierung (74). Daß solchen histologischen Bildern biochemisch eine Verminderung der Actomyosinfraktion, bei gleichzeitiger Vermehrung der Stromaproteine entsprechen, erscheint möglich. Wir selbst finden bei einer Dosis von 30 mg Testosteronpropionat täglich über 5 Wochen eine Verminderung des Actomyosins um 15,0 % und dazu eine Vermehrung des nicht löslichen Eiweißes um 12,5 % und auch des löslichen nichtkontraktilen Eiweißes um 4,8 %. Dazu fand KUDERNATSCH an den Herzen derselben Tiere bei Untersuchungen über den DNS und RNSgehalt des Myocards bei denen die mit 10 mg und 30 mg STA 307 behandelt wurden keinen Unterschied zu den Normalwerten im DNSgehalt, und fand ihn aber bei den mit 30 mg Testosteronpropionat behandelten Tieren erniedrigt.

Große Dosen von anabolen Steroiden bewirken regelmäßig eine Bromsulfalein-Retention (2). ARIAS aber nimmt an, daß durch diese hohen Dosen nur spezifisch die Vorgänge beeinträchtigt werden durch die Bilirubinkonjugate und andere Metaboliten von der Leberzelle in die Galle transportiert werden. Morphologische Veränderung an Leberschnitten konnten dabei nicht gefunden werden. Sehr hohe Dosen Testosteron sollen auch das Enzym Arginase reduzieren, wobei KOCHAKIAN bei niedriger Dosis eine Steigerung dieses Enzyms gefunden hat (45). Außerdem sind in den letzten 15 Jahren bei Anwendung von Anabolica 40 Fälle von Ikterus beschrieben worden, von denen 3 letal verliefen (57).

Bei der Prüfung auf subakute Toxizität (56) ergaben sich bei vier Schäferhunden, die 63 Tage täglich 5 mg pro kg/Körpergewicht STA 307 erhielten, nur bei einem Tier ein Hinweis auf eine geringe negative Leberfunktionsprüfung bei Versuchsende; am Herzen fand sich histologisch kein Hinweis auf eine Schädigung. Wenn auch schwer vergleichbar, dürfte doch anzunehmen sein, daß diese Höhe der Dosierung noch nicht der Höhe unserer Dosierung von 30 mg entspricht. Immer wieder zeigt sich, daß mit einer verhältnismäßig geringen Konzentration ein kräftiger anaboler Effekt auszulösen ist, der mit höheren Tagesmengen proportional nicht gesteigert werden kann. So hat nach

WELLER als Dosis-Wirkungsgrenze des anabolen Effektes von STA 307 beim Menschen 30-36 mg zu gelten (85).

Ein Einfluß von Anabolica auf die Nebenniere zeigt sich nicht. CARTER sieht bei männlichen Ratten, die mit Testosteronpropionat behandelt wurden, keine Wirkung auf die Nebenniere (17). KRAFT und KIESER konnten auch keine Beeinflussung des Nebennierengewichtes mit STA 307 feststellen (56). Die relativen Nebennierengewichte unserer Kaninchen blieben sowohl durch STA 307 wie durch Testosteronpropionat unbeeinflusst. Die Arbeiten von NOWY und Mitarbeitern zeigen dies ebenso mit 4-Chlortestosteronacetat (68).

Der günstige anabol-androgene Index von STA 307, den KRAFT und BRÜCKNER angeben (55), zeigt sich besonders bei einem Vergleich mit Testosteronpropionat. Einerseits sind die relativen Hodengewichte der mit Testosteronpropionat behandelten Tiere deutlich niedriger als die der STA-307-Tiere, andererseits findet sich ein Unterschied auch an den einzelnen Actomyosinfraktionen. Man sieht also, wie auch KRAFT und BRÜCKNER, bei STA 307 eine höhere myotrophe Wirkung bei einer geringeren Hemmung des Hodenwachstums, gegenüber Testosteronpropionat, welches eine niedrigere anabole Wirkung bei einer stärkeren Hemmung des Hodenwachstums hat. Beide Steroide zeigen aber, wie es DESSAULLES und KRÄHENBÜHL (18) für die anabolen Steroide forderten, bei entsprechender Dosis und Dauer, eine klare Differenzierung in anabolen und androgenen Effekt. (Eine Ausnahme bildet dabei nur das physiologisch vorkommende Testosteron.)

Auch KRAFT und KIESER (56) weisen auf die Hodenwachstumshemmung von Sta 307 hin. Auch 4-Chlortestosteronacetat zeigt eine deutliche Hemmung des Hodenwachstums (66, 68).

Über die Wirkung anaboler Steroide auf den Herzmuskel kann also gesagt werden, daß eine Verschiebung des Proteinmusters zu Gunsten des kontraktile Apparates erreicht wird, die zwar auch bei der Hypertrophie gefunden wurde, aber auch ohne Zunahme an Masse auftreten kann.

Die Ergebnisse bestätigen in dieser Hinsicht die Beobachtungen von NOWY und Mitarbeitern bei 4-Chlor-testosteron-acetat (65) und Oxy-metelon (NOWY, persönliche Mitteilung).

Der Befund kann zum Verständnis der Wirkung anaboler Steroide beitragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Proteine des linken Ventrikels von Kaninchen wurden in Anlehnung an die Methode von Benson und Mitarbeitern getrennt und mit dem Mikrokjeldahl-Verfahren quantitativ bestimmt. Ausgewertet wurden folgende Fraktionen:

1. Gesamteiweiß
2. Nicht-Eiweiß-Stickstoff
3. Gesamtlösliches Eiweiß
4. Actomyosin
5. Nichtlösliches Eiweiß
6. Lösliches nicht kontraktiles Eiweiß.

Von den männlichen Kaninchen erhielten 5 Wochen lang tgl. eine

- | | | |
|------------------------|-------|--------------------------------|
| 1. Gruppe von 7 Tieren | 3 mg | Sta 307 (ein neues Anabolicum) |
| und von 6 Tieren | 3 mg | Testosteronpropionat |
| 2. Gruppe von 9 Tieren | 10 mg | STA 307 |
| und von 6 Tieren | 10 mg | Testosteronpropionat |
| 3. Gruppe von 8 Tieren | 30 mg | STA 307 |
| und von 6 Tieren | 30 mg | Testosteronpropionat. |

Eine 4. Gruppe von 10 Tieren blieb unbehandelt.

I. Unbeeinflusst bleibt bei der Behandlung das relative Herzgewicht und das Gesamteiweiß.

II. Die mit 3 mg STA 307 behandelten Tiere zeigen eine Vermehrung der löslichen Fraktion.

III. Das Actomyosin der mit STA 307 behandelten Tiere zeigt eine Vermehrung um 46,3 %, das Actomyosin der mit 3 mg Testosteronpropionat behandelten Tiere eine Vermehrung um 34,3 % und der mit 10 mg STA 307 behandelten Tiere eine Vermehrung um 20,6 %. Das Actomyosin im Myocard der übrigen Tiere zeigt keine signifikante Veränderung im Vergleich zu den Normaltieren, mit Ausnahme der mit 30 mg Testosteronpropionat behandelten Tiere, die eine Verminderung des Actomyosins um 15,0 % zeigen.

IV. Die Vermehrung des Actomyosins läuft mit einer Verminderung der nicht löslichen Eiweißfraktion und der löslichen nicht kontraktile Proteine einher.

Ein Vergleich mit ähnlichen Befunden bei der Hypertrophie und die Dosisabhängigkeit wird diskutiert.

Aufrichtig danken möchte ich Herrn Professor Dr. H. NOWY für die Überlassung des Themas und für sein Interesse, das er dieser Arbeit stets gewidmet hat.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. H. D. FRINGS für seine wertvolle Unterstützung und Beratung während meiner Versuche.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. SEITZ, daß ich in seiner Klinik die notwendigen Versuche durchführen durfte.

LITERATUR

1. ALY, F.W. Die Med. Welt 47/48 (1961)
(Klinische Erfahrungen mit einem nicht virilisierenden, oral wirksamen Testosteronderivat)
2. ARIAS, I.M "Protein metabolism", An international Symposium,
Leyden, B. Gross, (1962 Springer), S. 434
(The effects of anabolic steroids on liver function)
3. ARNDT, H. Wien. med. Wschr. 89, 222 (1939)
(Zur Therapie extragenitaler Störungen mit Sexualhormonen.)
4. ASCHKENASY, A. "Protein metabolism". An international Symposium,
Leyden, B. Gross (1962 Springer), S. 268
(Effects of protein deficiency on the endocrine system)
5. BARNES, L.E., STAFFORD, R.O., GUILD, M.E., OLSON, K.J. Proc. Soc. Exp. Biol. 87, 35 (1964)
(Comparison of myotrophic and androgenic activities of 19-nortestosterone cyclopentylpropionate, Androstanole, and methylandrostenediol.)
6. BARNES, L.E., STAFFORD, R.O., GUILD, M.E., THOLE, L.C., OLSON, K.J. Endocrinology 55, 77 (1954)
(A comparison of myotrophic and androgenic activities of testosterone-propionate with 19-nortestosterone and its Esters.)
7. BEKENY, G., KRAFT, F., LANG, S. Psychiat. et Neurol. 137, 193 (1959)
(Die Anwendung von Methylandrosteniol in der Behandlung der Dystrophia musculorum progressiva)
8. BEKENY, G., KRAFT, F., LANG, S. Nervenarzt 31, 118 (1960)
(Die Anwendung von Durabolin (19-Nor-Androstenolonphenylpropionat) in der Behandlung der Dystrophia musculorum progressiva)

9. BENSON, E.S. Circulat. Res. 3, 221 (1955)
(Composition and State of Protein in heart muscle of normal dogs and dogs with experimental myocard-failure)
10. BENSON, E.S., HALLAWAY, E., FREIER, E.F.
Circulat. Res. 3, 215 (1955)
(Extraction and quantitativ characteristics of actomyosin in canine heart muscle)
11. BICKEL, G. Med. et hyg. 15, 145 (1957)
(Les applications non specifiqués des hormones sexuelles)
12. BLASIUS, R., KÄFER, K., SEITZ, W.
Klin. Wschr. 34, 324 (1957)
(Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die kontraktilen Strukturproteine des Herzens)
13. BLASIUS, R., KÄFER, K. SEITZ, W.
Klin. Wschr. 35, 308 (1957)
(Untersuchungen über die Abhängigkeit von androgener Wirkung und proteinaufbauendem Effekt der Steroidhormone auf die kontraktilen Muskelproteine des Herzens)
14. BÜRGER, M., SEIDEL, K.
M.M.W. 38, 1784 (1962)
(Innere Sekretion)
15. BUSCHBECK, H. M.M.W. 104, 921 (1962)
(Neuere Vorstellungen über Wesen und Wirken der weiblichen Sexualhormone)
16. BUTENANDT, A., GÜNTHER, H., TURBA, F.
Hoppe Seylers Z.physiol. Chem. 322, 28 (1960)
(Zur primären Stoffwechselwirkung des Testosterons.)
17. CARTER, S.B. J.Endocrin. 13, 150 (1956)
(The influence of Sex hormones on the weight of the adrenal gland in the rat.)
18. DESSAULLES, P.A., KRÄHENBÜHL, C.
"Protein metabolism", an international Symposium,
Leyden, B. Gross (1962 Springer) S.170
(Differentiation of action of various anabolic steroids.)

19. DIRSCHERL, W. "Protein metabolism", an international Symposium,
Leyden, B. Gross (1962 Springer) S. 78
(The importance of experimental conditions for the demonstration of hormone effects in vitro and in vivo)
20. DOWBEN, R.M., PERLSTEIN, M.A.
Arch.intern. Med. 107, 245 (1961)
(Muscular Dystrophy treated with Norethandrolone)
21. DREYFUS, I.C., KRUH, I., SCHAPIRO, G.
"Protein metabolism", an international Symposium,
Leyden, B. Gross (1962 Springer) S. 326
(Muscular protein metabolism in normal and diseased states).
22. EISENBERG, E., GORDON, G.S.
J. Pharmacol. exp. Therap. 99, 38 (1950)
(The levator ani muscle of the rat as an index myotrophic activity of steroidal hormones)
23. EISENBERG, E., GORDON, G.S., ELLIOTT, H.W.
Endocrinology 45, 113 (1949)
(Testosterone and tissue respiration of the castrate male rat with a possible test for myotrophic activity)
24. FIEGEL, G.
Med. Klinik 57, 519 (1962)
(Beeinflussung des Myocardstoffwechsels durch anabole Substanzen, ihre Verwertung in der Rehabilitationsbehandlung chronischer Herzmuskelschäden.)
25. FIEGEL, G.
Ärztliche Forschung 16, 74 (1962)
(Untersuchungen über die Wirkung von anabolen Substanzen bei chron. degenerativen Myocardschädigungen.)
26. FIEGEL, G.
Ärztliche Forschung 310 (1961)
(Der Einfluß von anabolen Substanzen auf den Myocardstoffwechsel, ihre Verwertung in der Behandlung von Herzmuskelschäden.)

27. FIEGEL, G., KELLING, H.W., KUKWA, D.
Zeitschrift f. ärztliche Fortbildung 51 (1962)
(Der reparative Effekt anaboler Steroide
am geschädigten Myocard.)
28. FRIEDEN, E.H., BATES, F.
Endocrinology 60, 270 (1957)
(Effect of estrogen and androgen upon up
take of glycine C¹⁴ by rat uteri in vitro:
Lack of concentration dependence.)
29. GIMENO, A.L., GEMENO, M.F., WEBB, J.L.
Amer. J. physiol. 205, 198 (1963)
(Action of Sex steroids on the electrical
and mechanical properties of rat atrium)
30. GRAB, W.
M.M.W. 104, 2322 (1962)
(Pharmakologie der Anabolika)
31. HAAN, D.
Angiology 14/9, 449 (1963)
(Anabolic hormones in heart therapy)
32. HANTSCHMANN, N., MATZELT, D., MERTENS, H.G.,
NOWAKÓWSKI, H.
Deutsche med. Wschr. 87, 2619 (1962)
(Behandlung von Muskelkrankheiten mit
anabolen Steroiden. I. Mitteilung: Stoff-
wechseluntersuchungen).
33. HANTSCHMANN, N., MATZELT, D., MERTENS, H.G.,
NOWAKOWSKI, H.
Deutsche med. Wschr. 87, 2626 (1962)
(Behandlung von Muskelkrankheiten mit
anabolen Steroiden. II. Mitteilung: Klini-
sche Erfahrungen.)
34. HEIM, F., ESTLER, C.J., PAULUS, D., SCHWARZLOSE, W.
TILLIG, K.
Z. ges. exp. Med. 137, 61 (1963)
(Zur Wirkungsweise des 1-Methyl Δ^1 andro-
sten 17 β -ol-3-on 17 β -acetat (Primobolan)
35. HERSHBERGER, L.G., SHIPLEY, E.G., MEYER, R.K.
Poc. Soc. exp. Biol. 83, 175 (1953)
(Myotrophic activity of 19-Nortestosterone
and other steroids determined by modified
levator ani muscle method.)
36. HETTINGER, Th.
Ärztliche Forschung 570 (1959)
(Die histologischen und chemischen Verän-
derungen der Skelettmuskulatur durch Mus-
keltraining und durch Testosteron.)

37. KAESER, H.E. Nervenarzt 32, 38 (1961)
(Zur Frage der Behandlung der Myopathien
mit Sexualhormonen und ihren Derivaten.)
38. KASSENAR, A.A.H., QUERIDO, A., HAAK, A.
"Protein metabolism", an international
Symposion,
Leyden, B.Gross (1962 Springer) S.222
(Effects of anabolic steroids on nucleic
acid and protein metabolism.)
39. KELLING, H.W., FIEGEL, G., KUKWA, D.
M.M.W. 34, 1579 (1962)
Forschungsergebnisse über anabole,
katabole und electrolytwirksame Steroide.)
40. KIRCHMAYR, W. Ärztl. Wschr. 10, 821 (1955)
(Zur Behandlung von Herz-und Kreislauf-
beschwerden alter Leute mit Keimdrüsen-
hormonen.)
41. KIRCHMAYR, W. Wien.Med.Wschr. 106, 875 (1956)
(Über die Verwendbarkeit von Keimdrü-
senhormonen zur Behandlung von Herz-
und Kreislaufbeschwerden alter Leute.)
42. KOBLET, H., RIVA, G.
Schweiz.Med.Wschr. 51, 1811 (1963)
(Beschleunigung der Aminosäureninkorpo-
ration in Zellkerneiweiße durch Androge-
ne.)
43. KOCHAKIAN, Ch.D. Proc.Soc.exp. Biol. 32, 1064 (1935)
(Effect of male hormone on protein meta-
bolism of castrate dogs).
44. KOCHAKIAN, Ch.D. Recent. Progr.Hormone Res. I, 177 (1947)
(The role of hydrolytic enzymes in some
of the metabolic activities of steroid hor-
mones).
45. KOCHAKIAN, Ch.D. Schweiz.med.Wschr. 81, 985 (1951)
(Wirkung von Androgenen auf den Stoff-
wechsel)
46. KOCHAKIAN, Ch.D. Klinische Wschr. 39, 881 (1961)
(Die anabole und androgene Aktivität von
Androgenen)

47. KOCHAKIAN, Ch.D., Don COCKRELL
Proc.Soc.exp.Biol. 97, 148 (1958)
(Response of individual muscles of the guinea pig to "large" doses of testosterone propionate.)
48. KOCHAKIAN, Ch.D., HUMM, J.H., BARTLETT, M.N.
Amer.J.Physiol. 155, 242 (1948)
(Effect of steroids on the body weight, temporal muscle and organs of the guinea pig.)
49. KOCHAKIAN, Ch.D., MURLIN, J.R.
J.Nutr. 10, 437 (1935)
(The effect of male hormone on the protein and energy metabolism of castrate dogs.)
50. KOCHAKIAN, Ch.D., TILLOTSON, C.
Endocrinology 60, 607 (1957)
(Influence of several C-19 Steroids on the growth of individual muscles of the guinea pig.)
51. KOCHAKIAN Ch.D., TILLOTSON, C., AUSTIN, J.
Endocrinology 60, 144 (1957)
(A comparison of the effect of inanition castration and testosterone of the muscles of male guinea pig).
52. KOCHAKIAN, Ch.D., TILLOTSON, C., ENDAHL, G.L.
Endocrinology 58, 226 (1956)
(Castration and the growth of muscles in the rat.)
53. KÖHLER, U.
Klin. Wschr. 37/38, 602 (1948)
(Zur Herzwirkung der Sexualhormone)
54. KORNER, A., YOUNG, F.G.
J.Endocrin. 13, 84 (1955)
(The Effect of Methylandrostendiol on the weight and protein content of muscles and organs of the rat.)
55. KRAFT, H.G., BRÜCKNER, K.
Arzneimittelforschung 14, 328 (1964)
Anabole und androgene Wirksamkeit von thiosubstituierten Steroiden der Androstan-Reihe)

56. KRAFT, H.G., KIESER, H.
Arzneimittelforschung 14, 330 (1964)
Experimentelle Untersuchungen mit 1α ,
 7α bis (acetylthio) 17β hydroxy- 17α me-
thylandrosten (4-) on (-3)
57. KRÜSKEMPER, H.L. Der Internist 3, 323 (1962)
(Grundlagen und Indikationen der Thera-
pie mit eiweißanabol wirksamen Steroi-
den.)
58. KUDERNATSCH, M. Dissertationsarbeit (im Druck)
59. MEISSNER Medizinische Mitteilungen der Fa. Sche-
ring 24, 8, (1963)
(Wirkung und Anwendung anaboler Ste-
roide.)
60. MEYER, R.K., HERSHBERGER, L.G.
Endocrinology 60, 397 (1957)
(Effects of testosterone administration
on acid soluble and insoluble Glykogen
in the levator ani muscle)
61. v.MURALT, A. Einführung in die praktische Physiologie
Berlin, Springer Verlag 1944, 243
("Rechnerische Auswertung gemessener
Größen.")
62. NIMNI, M.E., BAVETTA, L.A.
Proc.Soc.exp.Biol. 106 738 (1961)
(Effect of testosterone propionate on
tissue protein synthesis in the castrated
male rat.)
63. NIMNI, M.E., GEIGER, E.
Proc.Soc.exp. Biol. 94, 606 (1957)
(Non-Suitability of levator ani method as
an Index of anabolic effect of steroids.)
64. NOWY, H., FRINGS, H.D., WALCHER, A., TENDERICH, L.
Z.exp.Med. 131, 478 (1959)
(Proteinzusammensetzung des Myocards
bei experimenteller Herzhypertrophie.)
65. NOWY, H., FRINGS, H.D., SEITZ, W.
Arzneimittelforschung 13, 436 (1963)
(Effekte von Anabolica auf den Herzmus-
kel:
I. Mitteilung: Wirkung von 4-Chlortesto-
steronacetat auf die Eiweißzusammensetzung
des Kaninchenherzens.)

66. NOWY, H., FRINGS, H.D.
Arzneimittelforschung 13, 571 (1963)
(Effekte von Anabolica auf den Herzmuskel;
II. Mitteilung: Nucleinsäurezusammen-
setzung des Kaninchenmyocards nach
Behandlung mit 4-Chlor-testosteronace-
tat.)
67. NOWY, H., FRINGS, H.D., FROST, H.
Arzneimittelforschung 13, 716 (1963)
(Effekte von Anabolica auf den Herzmus-
kel;
III. Mitteilung: Wirkung von 4-Chlor-
Testosteronacetat auf das hypertrophi-
sche Wachstum und die Eiweißzusammen-
setzung des Herzens bei experimenteller
Aorteninsuffizienz.)
68. NOWY, H., FRINGS, H.D., FROST, H.
Arzneimittelforschung 13, 747 (1963)
(Effekte von Anabolica auf den Herzmus-
kel;
IV. Mitteilung: Wirkung von 4-Chlor-Te-
stosteronacetat auf die Nucleinsäurezu-
sammensetzung des hypertrophierenden
Herzens.)
69. OLSON, R.E., ELLENBOGEN, E., IYENGAR, R.
Circulation 24, 471 (1961)
(Cardiac Myosin and congestive heart
failure in the dog.)
70. PALECEK, F.:
Acta endocrinologica 46, 331 (1964)
(Effects of an anabolic steroid on fatigue
and compliance of denervated gastroc-
nemius.)
71. RABINOWITZ, I.L., CHASE, G.D., MYERSON, R.M.
Amer. J. Med. Science 246, 456 (1963)
Failure of an anabolic steroid, oxy-
metholone, to influence the survival time
of dystrophic mice.)
72. RATSCHOW, M.
Endocrin. 26, 157 (1949)
(Leistung und Leistungsgrenze der Sexu-
alhormone als Kreislaufmittel.)

73. RUSSEL, J.A., WILHELMI, A.E.
"Structure and function of muscle"
G.N. Bourne (New York - London 1960)
Band II S. 146
Endocrines and muscle)
74. SCHENNETTEN, F. 2. Sympos.d.D.Ges. für Endokrinologie (1954)
(Springer Verlag): Diskussionsbeitrag zu:
"Junkmann: Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone."
75. SCHINKO, H., TSCHABITSCHER, H.
Minerva Med. 53 2815 (1962 Torino)
(Risultati clinici e ricerche biochimiche nel trattamento della distrofia muscolare progressiva con uno steroide anabolizzante.)
76. SCHUMANN, H. Klinische Wochenschrift 27, 925 (1939)
(Der Einfluß der männlichen Sexualhormone auf den Glykogen-, Phosphogen- und Adenylpyrophosphatgehalt des Herzmuskels.)
77. SCOW, R.O., HAGAN, S.N.
Amerk. J. Physiol. 180, 31 (1955)
(Effect of Testosterone propionate on Myosin, Collagen and other protein fractions in striated muscle of gonadectomized male guinea pigs.)
78. SCOW, R.O., HAGAN, S.N.
Endocrinology 60, 273 (1957)
(Effect of testosterone propionate on myosin, collagen and other protein fractions in striated muscle of gonadectomized rats.)
79. SEGALOFF, A. Cancer Res. 23, 1459 (1963)
(Some biochemical and clinical aspects of the action of androgens and estrogens.)
80. STRUPPE, H.F. Dissertationsarbeit München (1963)
(Der Einfluß von Prednisolon auf die Eiweißzusammensetzung des normalen Kaninchenmyocards unter Berücksichtigung des hypertrophierenden Herzmuskels.)

81. STUHLFAUTH, K., SEITZ, W. WOLLER, J.
Med. Klinik 54, 1551 (1959)
(Zur Frage der Therapie mit Sexualhormonen bei Herzleiden, speziell bei Herzinfarkt.)
82. STUR, O.
M.M.W. 9, 471 (1961)
(Die Behandlung der infantilen spinalen Muskelatrophie mit Norandrostenolonedecanoat.)
- 83.a SZIRMAI, J.A.
"Proteinmetabolism", an international symposion,
Leyden, B.Gross (1962) (Springer) S.44
(Histological aspects of the action of androgens and oestrogens).
- 83.b. ASCHKENASY, A. Diskussionsbemerkung zu 83 a.
84. WAINMAN, P., SHIPONNOFF, G.C.
Endocrinology 29, 975 (1941)
(The effects of castration on testosterone propionate on the striated perineal musculature in the rat.)
85. WELLER, O.
Die Med. Welt 14, 782 (1964)
(Klinische Untersuchungen über die Wirkung eines neuartigen anabolen Steroids.)
86. WILSON, J.D.
"Protein metabolism", an international Symposion,
Leyden, B.Gross (1962 Springer) S.26
(Regulation of protein synthesis by androgens and estrogens.)
87. WOLF, H.
Wien.Med.Wschr. 112, 382 (1962)
(Zur Behandlung der Untergewichtigkeit mit einem oral wirksamen Anabolikum.)
88. YURIEV, V.A., ZHAKHOVA, Z.N., ZOPATINA, N.I.
Biull. eksp. biol. med. 55, 54 (1963)(Rus)
(Changes in the protein composition of skeletal, cardiac and smooth musculature after cystration.)

LEBENS LAUF

Am 8. Oktober 1939 wurde ich, Rüdiger Elmar Hohenbleicher, als 3. Sohn des Rechtsanwaltes und jetzigen I. Bürgermeisterers Josef Hohenbleicher und seiner Ehefrau Maria, geborene Leuthner, in Augsburg geboren.

Im Herbst 1945 trat ich in die Volksschule in Friedberg bei Augsburg ein. Die Reifeprüfung legte ich im Juni 1960 am Humanistischen Gymnasium in Scheyern ab.

Im November des gleichen Jahres begann ich mein Medizinstudium an der Universität München, wo ich auch im Februar 1963 meine ärztliche Vorprüfung ablegte.

Mein Studium setzte ich an derselben Universität fort und legte ebenda am 21.6.1966 die ärztliche Prüfung ab.

